

文章编号: 2095-4980(2021)06-0951-12

## 面向生化样品的太赫兹偏振传感研究进展

张子扬<sup>1,2</sup>, 范飞<sup>\*1,2</sup>, 常胜江<sup>\*1,2</sup>

(1.南开大学 现代光学研究所, 天津 300350; 2.光电传感器与传感网络天津市重点实验室, 天津 300350)

**摘要:** 太赫兹(Terahertz, THz)波具有相干性好、信噪比高、辐射能量低等性质, 在传感领域有着广泛应用。此外, THz传感还具有实时、非接触、无标记、非电离等优点, 在生化传感特别是生物活性物质的传感中有着重要应用。但THz传感也存在着灵敏度低、水的吸收强、检测信息有限、适用性差等缺陷。介绍在THz时域偏振光谱传感技术方面的系列工作, 采用微结构器件作为传感器, 使用透射或反射传感方法分别检测了细胞、氨基酸和脱氧核糖核酸(DNA)几种生化样品。实验结果表明: 与传统的谐振传感方法相比, 偏振传感方法的品质因数和传感灵敏度均有着显著提高; 反射式传感有效避免了水对THz的吸收, 实现了液体环境下活性生化样品的传感; 使用具有手性的微结构器件作为传感器, 或利用手性THz波作为激发场, 可以增强样品的偏振响应, 提高传感灵敏度, 实现手性分子的传感。

**关键词:** 太赫兹传感; 偏振; 手性; 微结构传感器; 生化样品

**中图分类号:** O433.1; TP212

**文献标志码:** A

**doi:** 10.11805/TKYDA2021331

## Terahertz polarization sensing for biochemical samples

ZHANG Ziyang<sup>1,2</sup>, FAN Fei<sup>\*1,2</sup>, CHANG Shengjiang<sup>\*1,2</sup>

(1.Institute of Modern Optics, Nankai University, Tianjin 300350, China;

2.Tianjin Key Laboratory of Photoelectric Sensors and Sensor Networks, Tianjin 300350, China)

**Abstract:** Terahertz(THz) waves have a wide range of applications in the field of sensing because of their good coherence, high signal-noise ratio, and low radiation energy. In addition, THz sensing also has the advantages of real-time, non-contact, label-free and non-ionization, so it has important applications in biochemical sensing, especially the sensing of biologically active substances. Nevertheless, THz sensing also has disadvantages such as low sensitivity, strong water absorption, limited detection information, and poor applicability. This review introduces the series of work of our research group in THz time-domain polarization spectroscopy sensing technology, which takes microstructure devices as sensors and uses transmission or reflection sensing methods to detect several biochemical samples of cells, amino acids and Deoxyribo Nucleic Acid(DNA), respectively. The experimental results show that: compared with the traditional resonance sensing method, the Q-factor and sensing sensitivity of the polarization sensing method are significantly improved; the reflective sensing effectively avoids the absorption of THz by water, and realizes the sensing of active biochemical samples in liquid environment; taking chiral microstructure devices as sensors, or taking chiral THz waves as excitation fields, the polarization response of the sample can be enhanced as well as the sensing sensitivity, and the sensing of chiral molecular is realized.

**Keywords:** terahertz sensing; polarization; chirality; microstructure sensor; biochemical samples

太赫兹(Terahertz, THz)波是介于微波和红外波之间的一段尚未完全开发的电磁波谱, 1 THz=10<sup>12</sup> Hz, 通常定义的频率范围为 0.1~10 THz。THz 波具有频带宽、能量低、相干性好等优点, 其在安全检查、医学成像、生化检测、天文观测、雷达通信等领域具有广泛的应用潜力。在 THz 的各种应用中, 与生命健康和医疗安全相关的生物化学物质传感尤其受到关注。由于能够反映结构信息的分子集体振动和转动能级很多落在 THz 波段<sup>[1-2]</sup>, 同

收稿日期: 2021-09-06; 修回日期: 2021-10-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(61831012,61971242); 国家重点研究开发项目(2017YFA07010000); 天津自然科学基金资助项目(19JCYBJC16600)

\*通信作者: 范飞 email:fanfei@nankai.edu.cn; 常胜江 email:sjchang@nankai.edu.cn

时 THz 波具有的非侵入、非电离特性<sup>[3]</sup>, 使得其在生化样品检测方面具有得天独厚的优势。目前, 对化合物分子(氨基酸<sup>[4]</sup>和多肽<sup>[5]</sup>等)、生物大分子(脱氧核糖核酸(DNA)<sup>[6-7]</sup>、核糖核酸(Ribonucleic Acid, RNA)<sup>[8]</sup>、蛋白质<sup>[9-10]</sup>、碳水化合物<sup>[11]</sup>等)、细胞<sup>[12-13]</sup>和组织<sup>[14]</sup>等物质的 THz 传感研究已经广泛开展。

THz 传感检测通常基于 THz 时域光谱(THz Time-Domain spectroscopy, THz-TDS)系统, 即通过实验测量得到样品的时域信号, 通过傅里叶变换, 得到样品的频谱信息, 从而反映样品的特征。例如, Yu 等人利用 THz-TDS 方法对色氨酸粉末的压片进行了 0.2~2.0 THz 范围内的折射率和吸收检测<sup>[15]</sup>; Bolivar 等人利用该方法对固态 DNA 进行了复折射率检测<sup>[16]</sup>; Liu 等人同样利用该方法对牛肺微血管内皮细胞进行了 THz 波段的介电性能测试<sup>[17]</sup>。这种直接对样品进行传感检测的方法受限于样品状态, 由于大多数样品在 THz 波段的响应较低, 一般需要对固态或高浓度样品进行检测。部分生化样品, 尤其是具有活性的生物样品需要在液态水环境下进行检测, 而水对 THz 的吸收非常强烈。此外, 系统的低信噪比、低灵敏度也是制约 THz 传感检测的重要原因。

使用微结构器件作为传感器, 可以有效增强样品的 THz 响应。超表面(metasurface)是一种由周期性排列的单元组成的人工电磁结构, 可以在时间和空间上对电磁波的振幅、相位和偏振进行调控<sup>[18]</sup>。通过对结构进行合理设计, 可以得到任意需求的输出波状态。将其应用于传感, 利用超表面结构产生的场局域、表面等离子体、特殊矢量光场等效<sup>[19]</sup>, 可以显著增强检测样品的光学响应。近年来利用超表面结构作为传感器对生化样品进行 THz 检测的相关研究已经广泛开展, 见表 1。这种方法极大提高了传感灵敏度, 扩展了可检测样品种类, 已经成为 THz 传感研究中的常规方法。

此外, 相比传统传感方法, 偏振传感在提供更多传感信息的同时进一步提高了传感灵敏度, 在生化样品检测方面具有独特的优势。为了实现偏振传感, 需要对超表面传感器进行单元结构设计, 通过结构的几何特征引入偏振响应。当超表面传感器的单元结构具有几何手性时, 镜像对称被打破, 超表面具有了偏振响应, 表现出光学手性。光学手性指对光的左旋圆偏振态(Left-Circular Polarization, LCP)和右旋圆偏振态(Right-Circular Polarization, RCP), 即对光的 2 种手性状态有不同响应。其中, LCP 和 RCP 的振幅差异被称为圆二色性(Circular Dichroism, CD), 相位差异被称为光学活性(Optical Activity, OA)<sup>[19-20]</sup>。一般使用具有周期性单元结构的超表面作为传感器, 利用其在电磁场中表现出的强烈局部共振和增强, 可以显著提高系统的传感性能。通过层数可以将超表面分为单层、双层、多层和三维结构, 通过单元结构的几何特征可以将超表面分为非手性和手性结构, 通过制备材料可以将超表面分为金属型和介质型等。图 1 展示了几种不同类型的超表面传感器类型, 图 1(a)和图 1(b)为非手性对称结构<sup>[21-22]</sup>, 图 1(c)~图 1(e)为手性结构。最典型的手性结构为 3D 螺旋形结构, 其对于 LCP 和 RCP 有最为显著的透射差异, 见图 1(c)<sup>[23]</sup>。具有不同方向的双层结构可以体现出手性, 见图 1(d)<sup>[24]</sup>。此外, 对于非手性的单层结构, 在光倾斜入射等外在条件下, 可以体现出外在手性, 见图 1(e)<sup>[25]</sup>。非手性结构作为传感器一般用于偏振无关的谐振传感, 而具有手性结构的超表面传感器会产生很强的偏振响应, 可以实现偏振相关的传感检测。图 1(f)为一种介质交错周期结构传感器<sup>[26]</sup>, 图 1(g)为一种微流体谐振传感器<sup>[27]</sup>, 两种结构均可增加样品的 THz 响应。

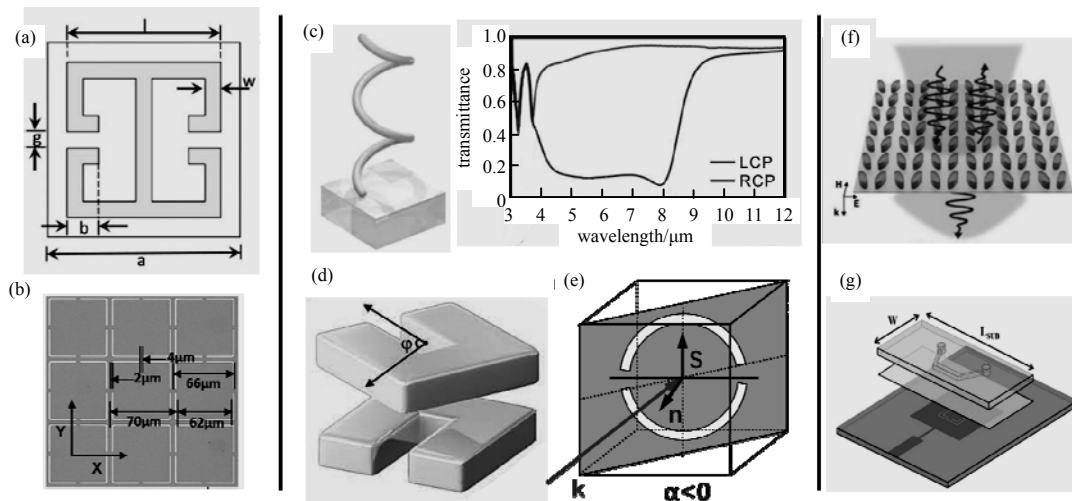


Fig. 1 (a) Symmetrical double split ring structure<sup>[21]</sup>, (b) Symmetrical square structure with edge gaps<sup>[22]</sup>, (c) 3D helical chiral structure and the difference between LCP and RCP transmission spectra<sup>[23]</sup>; (d) A chiral bilayer U-shaped structure<sup>[24]</sup>; (e) The single-layer structure shows extrinsic chirality when the electromagnetic wave is incident obliquely<sup>[25]</sup>; (f) Dielectric interleaved periodic structure sensor<sup>[26]</sup>; (g) Microfluidics chip sensor<sup>[27]</sup>

图 1 (a)对称双分裂环结构<sup>[21]</sup>, (b)边缘开口的对称方形结构<sup>[22]</sup>, (c)三维螺旋形手性超表面结构及其 LCP、RCP 透射光谱差异<sup>[23]</sup>; (d)具有手性的双层“U”形结构<sup>[24]</sup>; (e)单层结构在电磁波倾斜入射情况下体现出外在手性<sup>[25]</sup>; (f)介质交错周期结构传感器<sup>[26]</sup>; (g)微流体芯片传感器<sup>[27]</sup>

表 1 近五年内(2017~2021)THz 生物传感相关研究  
Table1 Summary of THz biosensing researches in last 5 years (2017-2021)

	sample	sample status	sensor type	frequency range/THz	transmission/reflection	citation(author, year)
biomolecules	fructose	air-dried solution	metal metasurface	0.8-1.1	reflection	XU et al. 2018 <sup>[28]</sup>
	fatty acid	liquid	metal metasurface	1.0-2.0	transmission	TANG et al. 2019 <sup>[29]</sup>
	heterocyclic compound	powder tablet	none	0.1-2.0	transmission	NOWAK et al. 2019 <sup>[30]</sup>
	vitamin H	air-dried solution	dual-layer metasurface	0.3-1.2	reflection	ZHOU et al. 2019 <sup>[31]</sup>
	glucose	air-dried solution	metal metasurface	0.1-0.5	transmission	YANG et al. 2021 <sup>[32]</sup>
nucleic acid	tomato DNA	air-dried solution	metal metasurface	0.1-2.0	transmission	YANG et al. 2018 <sup>[33]</sup>
	microRNA	air-dried solution	metasurface, gold nanoparticles	0.7-0.8	transmission	YANG et al. 2020 <sup>[34]</sup>
	escherichia coli DNA	liquid	microfluidic chip, metasurface	0.3-1.0	transmission	ZHOU et al. 2021 <sup>[35]</sup>
	microRNA	air-dried solution	metasurface, gold nanoparticles	0.8-0.9	reflection	ZHANG et al. 2021 <sup>[36]</sup>
protein	alpha-fetoprotein	liquid	microfluidic chip, metasurface	0.4-1.0	transmission	GENG et al. 2017 <sup>[37]</sup>
	carcinoembryonic antigen	air-dried solution	metal metasurface	0.1-2.0	transmission	CUI et al. 2020 <sup>[38]</sup>
	insulin	liquid	metal metasurface	0.5-2.5	transmission	LI et al. 2020 <sup>[39]</sup>
	$\alpha$ thrombin	liquid	hydrogel functionalized metamaterial	0.7-0.9	reflection	ZHOU et al. 2021 <sup>[40]</sup>
	bovine serum albumin	air-dried solution	metal metasurface	0.2-0.7	transmission	WANG et al. 2021 <sup>[41]</sup>
	SARS-CoV-2 spike protein	liquid	metasurface, gold nanoparticles	0.4-0.6	transmission	AHMADIVAND et al. 2021 <sup>[42]</sup>
cells	oral cancer HSC3	adherent cells	metal metasurface	0.5-2.5	transmission	YANG et al. 2018 <sup>[43]</sup>
	MDA-MB-231 breast cancer cell	mineral oil solution	microfluidic chip	0.5-2.0	transmission	YANG et al. 2018 <sup>[44]</sup>
	hela cell	air-dried solution	electromagnetically induced transparent metamaterials	0.4-1.4	transmission	BAI et al. 2020 <sup>[45]</sup>
	liver cancer cells A549 & HepG2	adherent cells	metal metasurface	0.1-5.0	transmission	ZHANG et al. 2020 <sup>[46]</sup>
	239T melanoma cells renal cancer cells B16	air-dried solution	metal metasurface	0.1-1.6	transmission	LIU et al. 2020 <sup>[13]</sup>
	madin-Darby canine kidney cells	adherent cells	metal metasurface	0.4-1.6	reflection	ZHAO et al. 2020 <sup>[22]</sup>
virus	H9N2virus	air-dried solution	metal metasurface	0.5-2.0	transmission	LEE et al. 2017 <sup>[47]</sup>
germ	escherichia coli, staphylococcus aureus, etc.	colony	none	2.52	transmission	YANG et al. 2018 <sup>[48]</sup>
tissue	mouse brain tissue	slice	nanoslit array	0.5-1.0	reflection	LEE et al. 2020 <sup>[49]</sup>
	liver, lung tissue	slice	none	0.3-2.0	transmission	MA et al. 2016 <sup>[50]</sup>

为了克服传统 THz-TDS 传感灵敏度低、传感信息有限、吸水性强、适用性差等缺陷，研究人员进行了许多相关研究，见表 1。可以看出，对于没有活性的生化样品，例如糖类、氨基酸、药物等，一般通过粉末压片或配置成溶液后风干的方法进行检测<sup>[30,32]</sup>；而对于具有活性的生化样品，例如 DNA、RNA、蛋白质、细胞等需要在溶液中进行检测的样品，利用反射式系统可以有效减少液体对传感的影响<sup>[22,36,40]</sup>。此外除了使用超表面结构，利用添加金纳米颗粒<sup>[34,36,42]</sup>和使用微流控平台<sup>[35,37,44]</sup>等方法，也可以有效提高传感灵敏度。在这些研究工作的基础上，为了提高系统传感性能，在传统 THz-TDS 系统的基础上进行一些改进：1) 在透射式传感系统的基础上，增加反射式传感系统，可以避免溶液样品对 THz 信号的强吸收，实现固态和液态样品的传感检测；2) 通过检测传感信号的完整偏振信息，实现偏振传感，丰富传感信息，提高传感灵敏度；3) 采用具有特殊结构的超表面器件作为传感器，增强了样品的光学响应，进一步提高了传感灵敏度。

## 1 实验系统与方法

### 1.1 THz-TDPS 系统

图 2 是标准的 THz-TDS 系统。图 2(a)是 TDS 系统的光路示意图。钛蓝宝石激光器发射的飞秒脉冲激光分为两路，一路激发 GaAs 光导天线产生 THz 波，经过抛物面镜的多次反射，与另一路飞秒激光在 ZnTe 晶体上会合，经过波片和偏振分束棱镜，由差分光电探测器采样探测。飞秒激光光路通过精密位移台实现光学延迟，通过位移台的移动改变 THz 脉冲和激光脉冲的时间相干位置，得到 THz 时域信号。实验系统的有效频谱范围为 0.05~2.5 THz，信噪比为  $10^5$ ，分辨力为 1.25 GHz。图 2(b)和图 2(c)分别为在标准系统上进行改进后的透射和反

射偏振传感系统示意图。对于透射式传感方法，一般适用于 THz 吸收低的固态样品，将样品置于 THz 光路的聚焦位置进行检测。对于反射式传感方法，使用金属反射镜将 THz 波反射到预先制备的样品池的下表面，并且可以将样品添加到样品池中进行传感。反射式传感可以通过在标准 TDS 系统的 THz 平行光路添加反射模块实现，该方法可以有效地避免液态样品，特别是水溶液样品对 THz 的强吸收，在生物传感方面具有巨大优势。此外，与标准 THz-TDS 不同，在样品前后放置了 2 个可旋转的偏振片，构成 THz 时域偏振光谱(THz Time-Domain Polarization Spectroscopy, THz-TDPS)系统，见图 2(b)和图 2(c)，这样可以控制入射波的偏振方向并检测出射波的完全偏振状态。通过旋转 2 个偏振片，激发并检测一对正交的线偏振(Linear Polarization, LP)信号，通过计算可以得到任意偏振态的 THz 光谱信息。在之后的实验研究中，传感系统的探测精确度取决于系统的光谱分辨力和偏振角分辨力。光谱分辨力主要取决于位移台的位移精确度，偏振角分辨力主要由 THz-TDPS 系统的信噪比和 2 个偏振片的偏振度决定。实验中，在 0.2~0.8 THz 频率范围内，偏振片的偏振度高达 99.96%，这是决定本工作极高偏振传感高灵敏度的关键因素之一。

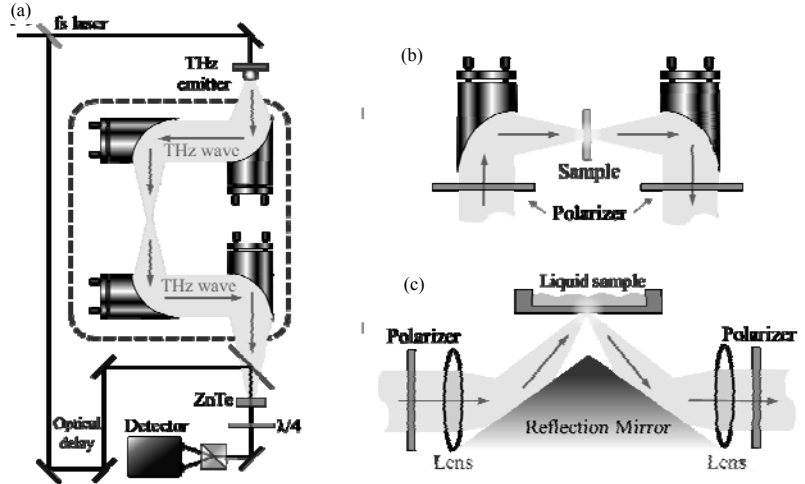


Fig.2 Schematic diagram of the THz-TDS system: (a) Light path of THz-TDS; (b) Transmission polarization sensing; (c) Reflection polarization sensing  
图 2 THz-TDS 系统示意图: (a)THz-TDS 光路; (b)透射式偏振传感; (c)反射式偏振传感

1.2 微结构传感器

使用微结构器件作为传感器，可以有效增强 THz 传感的灵敏度。图 3 展示了几种不同类型的传感器结构，不同的结构类型有着不同的传感性能。图 3(a)为单层金属超表面结构，通过常规的掩膜光刻工艺制备而成，其几何形状为六边形各向异性结构<sup>[13]</sup>，单元周期约为 200 μm，线宽为 10 μm，衬底为 500 μm 厚度的 SiO<sub>2</sub>。图 3(b)为 Si 介质光栅结构<sup>[51]</sup>，其中栅周期约为 100 μm，凹槽深度约为 120 μm。图 3(c)为单层金属超表面结构<sup>[52]</sup>，衬底为 500 μm 石英玻璃，几何形状为螺旋形，其中周期为 200 μm，线宽 10 μm。图 3(d)为双层手性金属超表面结构，衬底为 500 μm 厚度的柔性聚酰亚胺(PI)薄膜材料，几何形状为“工”字形结构，周期为 200 μm，线宽 20 μm，上下表面结构方向夹角为 60°。结构本身具有手性，在特征光谱上具有更高 Q 值(Q-factor)的特征峰(谷)和更强偏振转换能力的超表面具有更好的传感性能。图 3(e)~图 3(h)为对应结构的实物显微照片。

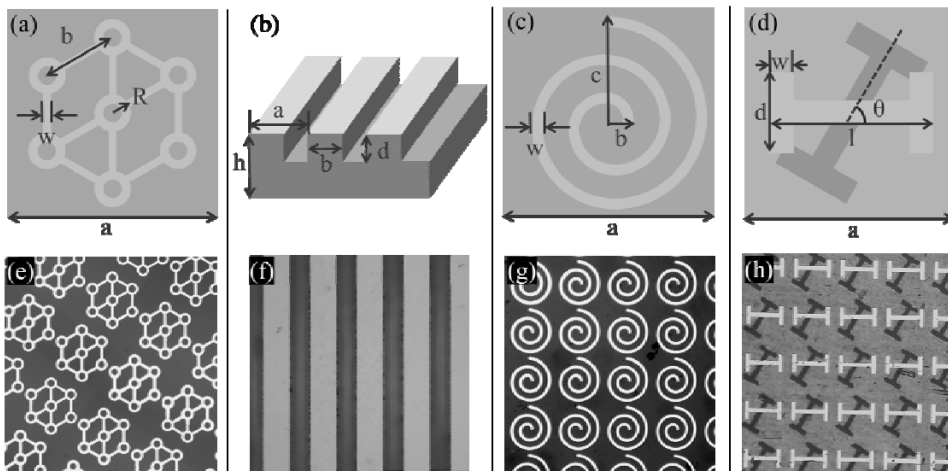


Fig.3 (a) Single-layer hexagonal metal metasurface structure<sup>[13]</sup>; (b) Si dielectric grating structure<sup>[51]</sup>; (c) Single-layer spiral metal metasurface structure<sup>[52]</sup>; (d) Double-layer chiral "I"-shaped metal metasurface structure; (e)-(h) are the corresponding physical photomicrographs  
图 3 (a) 单层六边形金属超表面结构<sup>[13]</sup>; (b) Si 介质光栅结构<sup>[51]</sup>; (c) 单层螺旋形金属超表面结构<sup>[52]</sup>; (d) 双层手性“工”字型金属超表面结构; (e)-(h) 分别为对应的实物显微照片。

### 1.3 偏振传感检测方法

为了实现偏振传感, 探测传感信号的完整偏振状态, 可以通过旋转探测端的偏振片, 测量一对正交 LP 分量的时域信号, 例如+45°和-45°方向。经过傅里叶变换, 可以得到 2 个正交 LP 分量的振幅信息  $A_{\pm 45^\circ}(\omega)$  和相位信息  $\delta_{\pm 45^\circ}(\omega)$ , 通过计算可以重建出射信号的完整偏振态, 可以表示为<sup>[53]</sup>:

$$\left(\frac{E_x}{A_{-45^\circ}}\right)^2 + \left(\frac{E_y}{A_{+45^\circ}}\right)^2 - \frac{2E_x E_y}{A_{-45^\circ} A_{+45^\circ}} \cos \Delta\delta = \sin^2 \Delta\delta \quad (1)$$

式中:  $E_x$  和  $E_y$  分别为电场矢量  $E$  的  $x$  和  $y$  方向分量;  $\Delta\delta = \delta_{+45^\circ} - \delta_{-45^\circ}$ 。对 2 个正交 LP 信号的振幅和相位进行处理, 得到 2 个重要的偏振参数: 偏振椭圆角(Polarization Elliptical Angle, PEA) $\varepsilon$  和偏振旋转角(Polarization Rotation Angle, PRA) $\psi$ , 其计算公式如下<sup>[53]</sup>:

$$\tan 2\varepsilon(\omega) = \sin 2\beta(\omega) \sin \Delta\delta(\omega) \quad (2)$$

$$\tan 2\psi(\omega) = \tan 2\beta(\omega) \cos \Delta\delta(\omega) \quad (3)$$

式中:  $\tan \beta = T_{+45^\circ}/T_{-45^\circ}$ , PEA 的正负值反映了输出光的手性, 正值表示 RCP, 负值表示 LCP。PEA 的范围从-45°至+45°, 其中 0°对应 LP 波, 45°对应 LCP 波, -45°对应 RCP 波。PRA 的范围从-90°至 90°, 用于描述输出波偏振方向相对于入射波偏振方向的旋转角度。PRA 顺时针方向为正, 而逆时针方向为负。

为了定量分析光谱传感的优劣, 提出了  $Q$  值、灵敏度( $S$ )和品质因数(FoM)三个评价参数:

$$Q = f_0 / FWHM \quad (4)$$

$$S = \Delta f / \Delta n \quad (5)$$

$$FoM = S / FWHM = S \cdot Q / f_0 \quad (6)$$

式中:  $f_0$  为谱峰的中心频率; FWHM 为谱峰的半高全宽;  $\Delta f$  为谱峰的频移;  $\Delta n$  为对应的传感参量的变化。 $Q$  值反映了传感器本身的灵敏度, 而 FoM 则反映了传感器、被测样品和测量系统的综合性能。

对于透射式传感方法, LCP 和 RCP 分量的透射谱  $T_{LCP}$  和  $T_{RCP}$  可通过以下公式计算得到:

$$T_{LCP}(\omega) = \frac{1}{2} \left[ A_{+45^\circ}(\omega) e^{i\sigma_{+45^\circ}(\omega)} - i A_{-45^\circ}(\omega) e^{i\sigma_{-45^\circ}(\omega)} \right] \quad (7)$$

$$T_{RCP}(\omega) = \frac{1}{2} \left[ A_{+45^\circ}(\omega) e^{i\sigma_{+45^\circ}(\omega)} + i A_{-45^\circ}(\omega) e^{i\sigma_{-45^\circ}(\omega)} \right] \quad (8)$$

依据这 2 个参量可以计算出用于手性检测的 CD 光谱和 OA 光谱, 计算方法如下<sup>[20]</sup>:

$$CD(\omega) = 20 \times \lg \left( \frac{T_{LCP}(\omega)}{T_{RCP}(\omega)} \right) \quad (9)$$

$$OA(\omega) = \frac{1}{2} \arg \frac{T_{LCP}(\omega)}{T_{RCP}(\omega)} \quad (10)$$

式中: CD 表示 LCP 与 RCP 的透射振幅差异, 范围为-45°到+45°。OA 表示结构和样品的光学旋转特性, 与 LCP 和 RCP 的相位差有关, 范围为-90°到+90°。对于反射式传感, 该计算方法同样适用。

## 2 实验结果与分析

### 2.1 癌细胞检测

癌症是一项严重的全球性健康挑战, 早期诊断对于及时有效的治疗至关重要。细胞增殖的评估对于探索分子机制和癌症治疗候选药物的发展至关重要。各项研究已经证明了阿司匹林(Asp)具有抗癌性<sup>[54]</sup>。细胞增殖的评估对于探索分子机制和开发治疗癌症的候选药物至关重要<sup>[55]</sup>。常用的细胞增殖检测方法可分为 4 类: 1) 细胞数测量; 2) 细胞增殖相关抗原测定; 3) DNA 合成检测; 4) 代谢活性检测, 如细胞计数试剂(Cell Counting Kit-8)、噻唑蓝(MTT)比色法和细胞活力(MTS)测试<sup>[56]</sup>。这些方法的灵敏度和成本各不相同, 许多因素会影响结果的准确度。而基于物理仪器的癌细胞增殖分析方法非常有限。由于 THz 在传感方面的独特优势, 将其应用于细胞增殖检测, 提出了将 THz 偏振相关的超表面传感器与 THz 偏振光谱相结合传感方法。

#### 2.1.1 干燥环境检测

在 2019 年的一项工作中, 首先在干燥环境下对癌细胞进行了 THz 偏振传感检测<sup>[13]</sup>。对人胚肾细胞 HEK293T (293T)、小鼠黑色素瘤细胞 B16 和人肝癌细胞 HepG2 进行了传感研究, 利用 Asp 的增殖抑制作用来控制细胞数量。癌细胞在液体培养基中培养后, 分别加入 2.5 mM Asp 二甲基亚砷(DMSO)溶液, 贴壁培养 48 h, 使用胰蛋

白酶消化, 低速离心(800 rpm, 5 min)后收集。为了排除残留药物的影响, 使用磷酸盐缓冲盐水洗涤细胞两次。由于采用了透射式传感方法, 为避免液体对 THz 的强烈吸收, 将滴加在传感器上的样品经过风干处理, 使细胞紧贴在传感器上。采用图 3(a)的六边形金属超表面结构, 以增加细胞样品的响应。

通过实验和计算, 得到 PEA 和 PRA 偏振光谱, 结果见图 4<sup>[13]</sup>。可以看出, 对于空白超表面传感器, PEA 和 PRA 在 0.78 THz 附近均有高  $Q$  值的特征峰, 有利于高灵敏度传感。此外, 3 种细胞的 PEA 和 PRA 光谱的变化趋势相似。对于未经 Asp 处理的细胞, 与空白超表面传感器相比, PEA 和 PRA 光谱的峰值降低到几乎消失。而在经过 Asp 处理后峰值重新出现, 且与空白传感器相比均发生了大约 100 GHz 的红移。这说明细胞数量的变化引起偏振光谱的峰值频移, 偏振光谱的显著变化证明 Asp 对细胞增殖有明显的抑制作用。此外, 计算了 3 个传感评价参数。结果表明, PEA 和 PRA 光谱的偏振检测精确度分别可以达到  $4.2 \times 10^3$  cell/mL 和  $3.0 \times 10^3$  cell/mL, 而共振传感的精确度只能达到  $5.9 \times 10^4$  cell/mL, 表明检测偏振传感方法的精确度比传统的谐振传感方法高一个数量级以上。

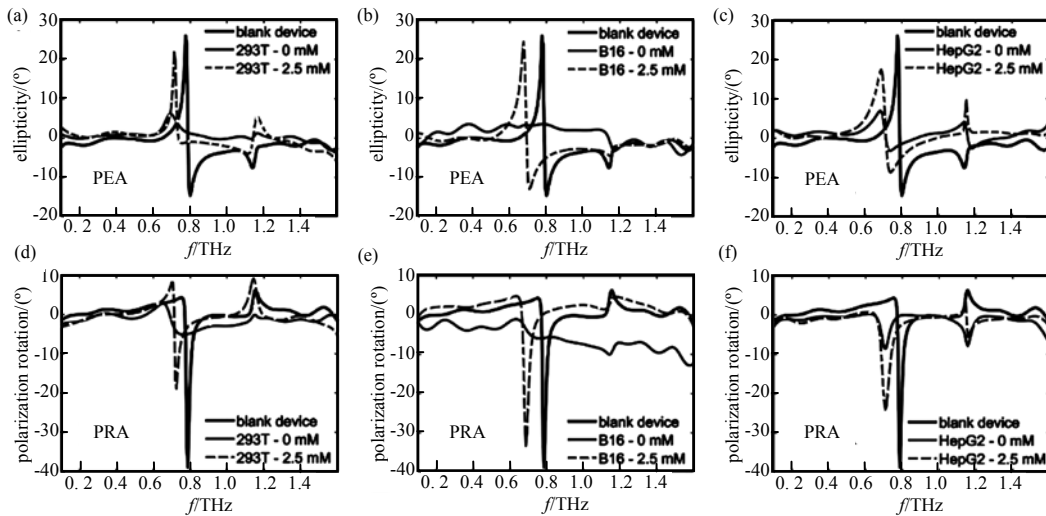


Fig.4 Transmission wave polarization information of three cell lines<sup>[13]</sup>. (a)~(c) polarization ellipticity spectral curves of the three cell lines coated on the microsenser: (a) 293T, (b) B16, (c) HepG2; (d)~(f) polarization rotation angle spectral curves of the three cell lines coated on the microsenser: (d) 293T, (e) B16, (f) HepG2

图 4 三种细胞的透射偏振传感光谱<sup>[13]</sup>。(a)~(c) 为涂覆在微传感器上的 3 个细胞系的偏振椭圆率光谱曲线: (a) 293T, (b) B16, (c) HepG2, (d)~(f) 为涂覆在微传感器上的三个细胞系的偏振旋转角光谱曲线: (d) 293T, (e) B16, (f) HepG2。

### 2.1.2 液体环境检测

在上述透射式传感实验中, 为避免水对 THz 的吸收损耗, 对细胞样品进行风干处理是必要的。然而细胞在脱水环境下会失去活性, 无法实现对活细胞的实时传感检测。在 2021 年的一项工作中, 对 3 种活肝癌细胞在培养液环境中的增殖过程进行 THz 偏振传感检测<sup>[52]</sup>。肝癌细胞<sup>[57]</sup>, 如 HepG2, Huh7 和 H7402, 是肝癌研究中常用的细胞模型。实验中, 3 种细胞均在液态培养基中培养, 经过 1 mM, 2 mM 和 4 mM 的 Asp DMSO 溶液处理, 对照组添加等量 DMSO, 再贴壁培养 48 h。使用胰蛋白酶消化, 低速离心(800 rpm, 5 min)后收集, 制备为细胞悬液。

采用反射式 THz-TDPS 系统, 并在 THz 入射端添加一个 THz 波片以改变入射光的偏振状态, 见图 5(a)。采用图 3(b)的 Si 介质光栅作为传感芯片, 将细胞悬液直接滴加到传感器的上表面进行传感, 见图 5(a)插图。当含有活细胞的细胞悬液滴到传感器上时, 细胞将沉积在溶液的底部并与介质栅表面接触。该种传感器不仅能在电磁场斜入射情况下提供强谐振和偏振响应, 并且能够增加样品和传感器的接触面积, 产生微流体效应来提高传感效果。图 5(b)为滴加细胞样品悬液后的光栅显微照片。图 5(c)~图 5(f)显示了不同剂量 Asp 处理后 HepG2 细胞的传感结果。可以看出,  $R_{LCP}$  和  $R_{RCP}$  光谱在不同的谐振频率位置有着特征峰(谷), 并且光谱会随着 Asp 剂量的变化而变化。图 5(c)为 CD 光谱, CD 光谱有 3 个谐振峰(谷)位置, 分别为 0.53 THz, 0.80 THz 和 1.05 THz, 3 个位置的谐振峰(谷)的强度均随 Asp 使用剂量的变化而变化, 且 0.53 THz 处发生了明显的峰值频移。对 3 个特征频率位置的传感变化进一步分析, 见图 5(d)~图 5(f), 可以看出, 在 3 个特征频率位置, CD 值都随着 Asp 剂量的增加(即细胞浓度的降低)而线性降低。

按照 CD 谱峰值强度随单位浓度细胞数量的变化计算其传感灵敏度, 根据计算结果可知, 传感灵敏度在 0.8 THz 处最高, 达到  $3.44 \text{ dB} \cdot \text{mL} / 10^6 \text{ cells}$ , 根据该灵敏度, 可以计算出细胞数量的最小检测浓度为  $1.07 \cdot 10^4 \text{ cells/mL}$ 。此外对其他 2 种肝癌细胞—Huh7 和 H7402, 进行传感检测和结果分析, 分别计算出传感灵敏度为  $1.90 \text{ dB} \cdot \text{mL} / 10^6 \text{ cells}$

和  $2.52 \text{ dB} \cdot \text{mL}/10^6 \text{ cells}$ , 细胞数量的最小检测浓度为  $1.27 \cdot 10^4 \text{ cells/mL}$  和  $1.19 \cdot 10^4 \text{ cells/mL}$ 。根据不同细胞 CD 光谱的差异, 可以对 3 种肝癌细胞进行鉴别。

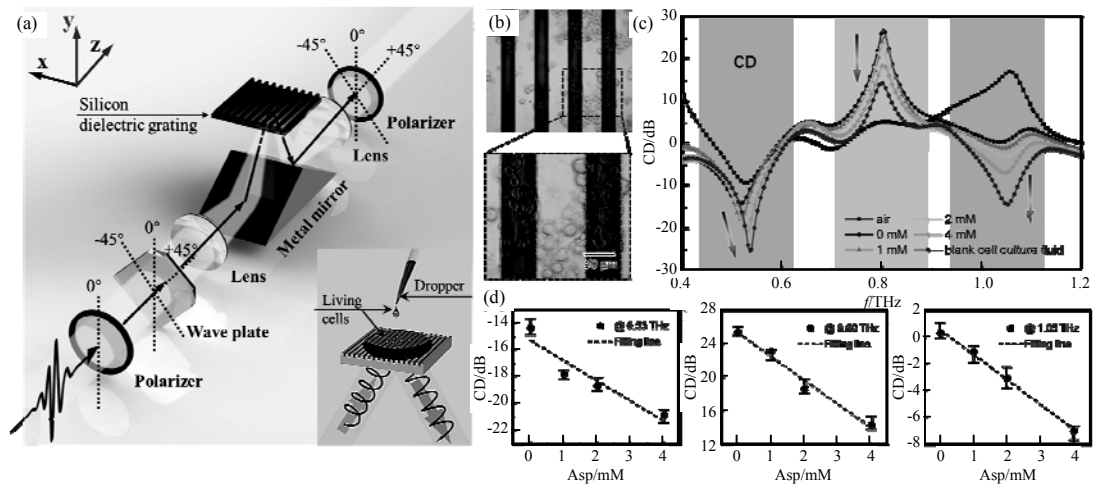


Fig.5 (a) Schematic diagram of reflective THz-TDPS, the insert diagram is the schematic diagram of Si dielectric grating sensing. (b) The micrograph of the grating with cells. (c) CD spectra of HepG2 treated with different doses of Asp. Relationship between the peak values of CD spectra and Asp dose at approximately (d) 0.53 THz, (e) 0.80 THz, and (f) 1.05 THz<sup>[52]</sup>.

图 5 (a)反射式 THz-TDPS 光路示意图, 插入图为硅介质光栅传感示意图; (b)滴加细胞样品的光栅显微照片; (c)不同剂量 Asp 处理 HepG2 的 CD 光谱; 在(d)0.53 THz、(e)0.80 THz 和(f)1.05 THz 处 CD 光谱峰值与 Asp 剂量之间的关系<sup>[52]</sup>。

## 2.2 氨基酸检测

氨基酸是构成动物营养所需蛋白质的基本物质, 是生命活动的物质基础, 在生物医学、化学和食品工业中发挥着重要作用。几乎所有的氨基酸分子都具有手性, 氨基酸的 2 种手性对映体可分为 D 型和 L 型。在 2020 年的一项研究中<sup>[52]</sup>, 通过使用反射式 TDS 系统, 利用单层螺旋形金属超表面结构作为传感器, 对 3 种氨基酸(脯氨酸、丙氨酸和酪氨酸)的水溶液进行浓度检测和手性对映体鉴别。实验采用图 3(c)的螺旋形金属超表面结构作为传感器。由于金属超表面制备在石英玻璃衬底上, THz 波从下方倾斜入射时, 会在衬底上下表面发生多次反射。为了排除其他多余信号的干扰, 需要在时域谱上将衬底下表面以及后方的多次反射信号删除, 只留下携带样品信息的反射信号。

### 2.2.1 氨基酸溶液浓度检测

D 型脯氨酸溶液的浓度实验传感结果见图 6。图 6(a)和图 6(b)为 D 型脯氨酸溶液在不同浓度下的 PEA 谱和 PRA 谱, 图 6(c)为 PEA 和 PRA 的峰值角度随溶液浓度的变化。可以看出, 随着样品浓度的增加, PEA 和 PRA 光谱的峰值频率发生了显著红移, 并且 0.57 THz 处的 PEA 谱峰值角度显著减小。图 6(d)和图 6(e)为 D 型脯氨酸溶液在不同浓度下的 CD 谱和 OA 谱, 图 6(f)为 CD 和 OA 的峰值角度随溶液浓度的变化。可以看出, CD 和 OA 光谱的峰值频率变化不明显, 但峰值角度变化显著。根据峰值频率下特征角的变化, 可以计算出 4 种偏振光谱的检测灵敏度, 其中 PRA 光谱的灵敏度最高, 可达  $107.5^\circ \text{ mL/g}$ , 对浓度的传感精确度可达  $10^{-5} \text{ g/mL}$ 。此外, 对其他 2 种氨基酸——丙氨酸和酪氨酸, 进行了传感检测和结果分析。根据不同氨基酸溶液之间的偏振光谱差异, 可以对氨基酸种类进行鉴别。

### 2.2.2 手性氨基酸鉴别

除 D 型脯氨酸外, 还对不同浓度的 L 型脯氨酸进行测试, 实验测得 D 型脯氨酸和 L 型脯氨酸之间的偏振光谱存在明显差异。对比 D 型和 L 型脯氨酸溶液的 PEA, PRA, CD 和 OA 光谱, 可以看到在 0.55 THz 处, 4 种偏振特征光谱均有显著差异。此外, 对于 CD 光谱差异, 0.55 THz 的左侧有一光谱差异  $>0^\circ$  的频率范围, 右侧有另一谱差角  $<0^\circ$  的频率范围。此外, 对比样品浓度为 0.6 g/mL 和 0.3 g/mL 时 D 型和 L 型脯氨酸在 0.55 THz 处输出波的偏振椭圆。可以看出, 对于相同浓度的脯氨酸对映体, 出射波的偏振态有很大差异, 这意味着 D 型和 L 型对映异构体可以通过 THz 偏振态之间的显著差异性区分。

## 2.3 DNA 检测

DNA 是生物细胞内含有的四种生物大分子之一——核酸——的一种。DNA 携带有合成 RNA 和蛋白质所必需的遗传信息, 是生物体发育和正常运作必不可少的生物分子。DNA 是由脱氧核苷酸组成的大分子聚合物。脱氧核苷酸由碱基、脱氧核糖和磷酸构成。在 DNA 分子结构中, 两条多脱氧核苷酸链围绕一个共同的中心轴盘绕, 构

成双螺旋结构。两条多脱氧核苷酸链反向互补，通过碱基间的氢键形成的碱基配对相连，形成较为稳定的组合。DNA 经过热或碱处理就会变为单链状态，单链 DNA 在分子流体力学性质、吸收光谱、碱基反应性质等方面都和双链 DNA 不同。实验中使用的单链 DNA(ssDNA)和双链 DNA(dsDNA)包含 24 个碱基对或碱基，都包含 S-S 基团，实验将 S-S 基团还原为能和金属结合的-SH 基团，经过修饰的 DNA 分子能与金属超表面结合，提高探测的灵敏度，见图 7(a)和图 7(b)。实验同样采用反射式 THz 时域光谱系统以及螺旋形金属超表面结构。

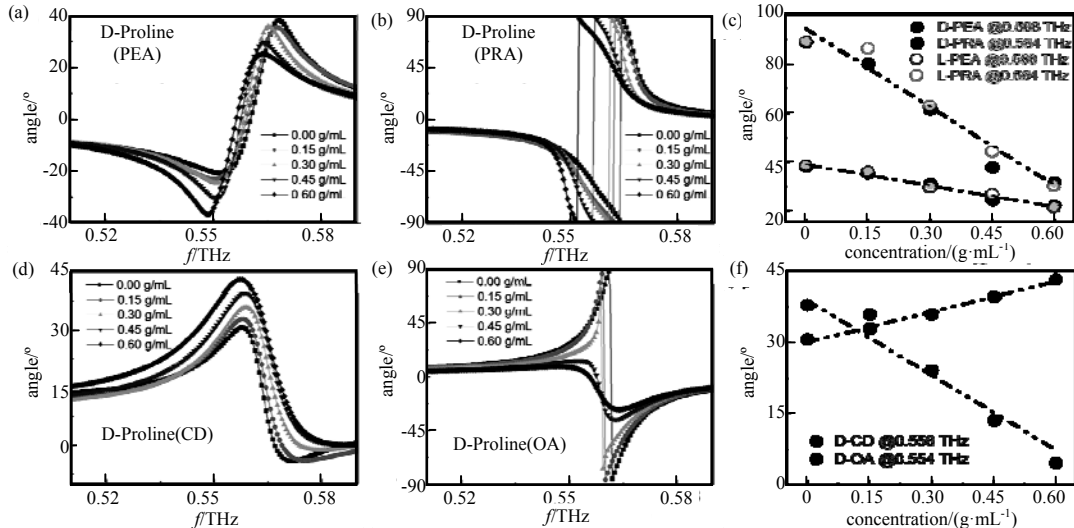


Fig.6 (a) PEA, (b) PRA spectra with different concentrations of D-proline solution. (c) The peak angles of PEA and PRA spectra varying with solution concentrations at the 0.568 THz and 0.564 THz. (d) CD and (e) OA spectra with different concentrations of D-proline solution. (f) The peaks of CD and OA spectra varying with solution concentrations at 0.568 THz and 0.564 THz<sup>[52]</sup>.

图 6 D 型脯氨酸溶液在不同浓度下的(a)PEA 谱和(b)PRA 谱;(c)在 0.568 和 0.564 THz 处,PEA 和 PRA 的峰值角度随溶液浓度的变化;D 型脯氨酸溶液在不同浓度下的(d)CD 谱和(e)OA 谱;(f)在 0.568 和 0.564 THz 时 CD 和 OA 谱峰值角度随溶液浓度的变化<sup>[52]</sup>。

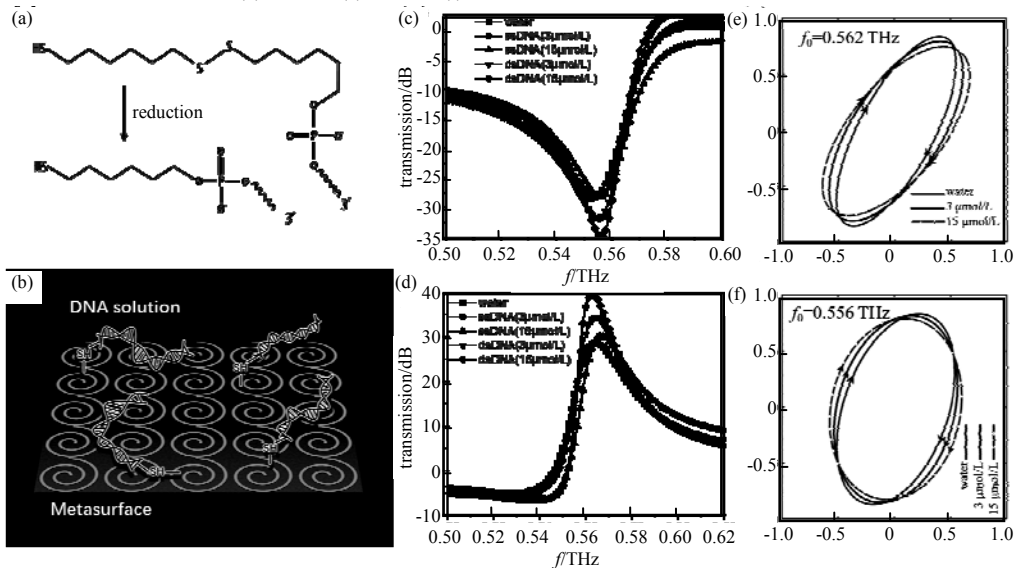


Fig.7 (a) The S-S group is restored to the -SH group which can bind to the metal. (b) Modified DNA molecules bind to metal metasurface. (c) PEA spectra, and (d) PRA spectra of water, 3 μmol/L and 15 μmol/L ssDNA and dsDNA. The polarization states of dsDNA aqueous solution samples at (e) 0.562 THz and (f) 0.556 THz.

图 7 (a)S-S 基团还原为能和金属结合的-SH 基团。(b)经过修饰的 DNA 分子和金属超表面结合。水、3 μmol/L 与 15 μmol/L 的 ssDNA 与 dsDNA 的(c)PEA 谱, (d)PRA 谱。dsDNA 水溶液样品在(e)0.562 THz 和(f)0.556 THz 处的偏振态。

### 2.3.1 单、双链 DNA 浓度检测

实验配置了 2 种浓度，分别为 15 μmol/L 和 3 μmol/L，在传感器内添加样品，待可以得到稳定的结果后进行测量。以水为参考，实验分别探测了 DNA 的偏振光谱，其中 PEA 和 PRA 谱结果见图 7(c)和图 7(d)。可知，样品的差异体现在 0.56 THz 附近，可以看出，ssDNA 的偏振特征谱与水的差异不论在高浓度还是低浓度下都比较小，而 dsDNA 与水的差异较大，偏振特征角度均大于水，dsDNA 的 PRA 谱峰值与水的峰值相差了 10°以上。dsDNA 与 ssDNA 的特征谱差异接近于 dsDNA 与水的特征谱差异。改变 dsDNA 的浓度，其特征谱的变化也比较明显，



偏振特征角度随着浓度的降低而降低，朝着水的方向移动。以 PRA 谱为例，15  $\mu\text{mol/L}$  的 ssDNA 和 dsDNA 的 PRA 谱角度差异为  $9.5^\circ$ ，而系统的最大角分辨力为  $0.01^\circ$ ，因此可推算出该方法能够探测到 ssDNA 和 dsDNA 水溶液偏振光谱差压的最小浓度为  $0.016 \mu\text{mol/L}$ 。图 7(e)和图 7(f)为水、3  $\mu\text{mol/L}$  和 15  $\mu\text{mol/L}$  的 dsDNA 水溶液样品在 0.562 THz 和 0.556 THz 处的透射波偏振态信息。在 0.562 THz 位置处，透射波的偏振椭圆角基本不变，而偏振旋转角发生了改变，且随着样品浓度的增加，偏转角度随之增加；而在 0.556 THz 位置处，透射波的偏振旋转角基本不变，而偏振椭圆角发生了改变，同样随着样品浓度的增加，椭圆角随之增大。

### 2.3.2 双链 DNA 与金属的结合过程

经过修饰的 DNA 和金属结合需要时间，因此对 DNA 和金属的结合过程进行了研究。图 8 为水、3  $\mu\text{mol/L}$  和 15  $\mu\text{mol/L}$  的 dsDNA 在 5 min 和 10 min 时的部分偏振传感结果，可以看出，样品的差异体现在 0.56 THz 附近。在 5 min 时，即 DNA 与金属超表面结合的初期，样品的偏振特征谱与水的差异非常小，说明 DNA 对测试结果的影响非常微弱；而当经过 60 min 后，样品的偏振特征谱与水的差异变大，说明 DNA 样品对测试结果产生了显著影响，经过修饰的 DNA 在 60 min 后与金属超表面的结合达到饱和。同时，不同浓度的 DNA 溶液在样品与超表面结合的初期差异很小，而当结合达到饱和稳定后，dsDNA 的 PEA 谱和 PRA 谱随着浓度改变的差异被放大约 5 倍。

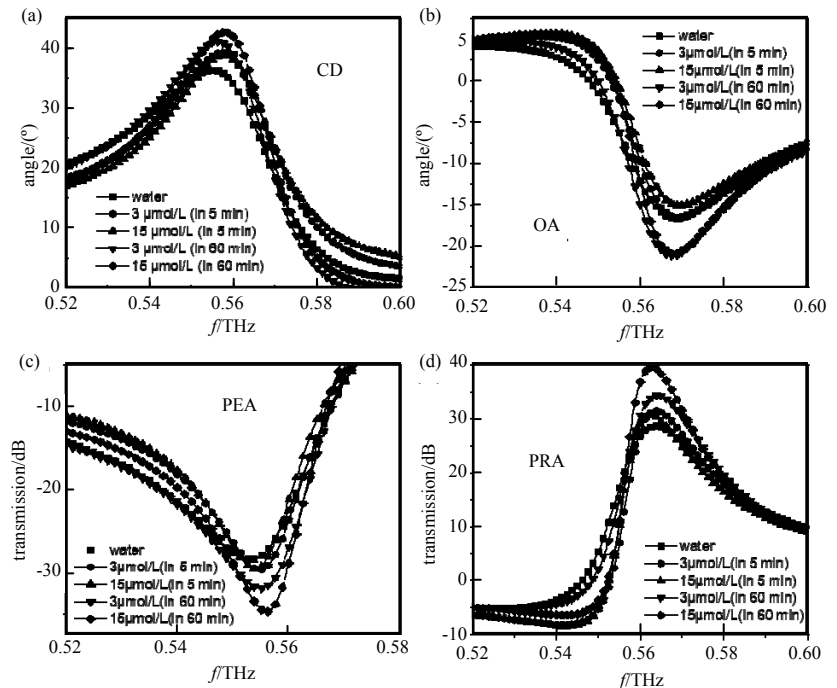


Fig.8 (a) CD spectra, (b) OA spectra, (c) PEA spectra, and (d) PRA spectra of water, 3  $\mu\text{mol/L}$  and 15  $\mu\text{mol/L}$  dsDNA at 5 min and 60 min

图 8 水、3  $\mu\text{mol/L}$  与 15  $\mu\text{mol/L}$  的 dsDNA 分别在 5 min 和 60 min 时的(a)CD 谱, (b)OA 谱,(c)PEA 谱,(d)PRA 谱

## 3 结论与展望

综上所述，基于 THz-TDPS 系统的偏振传感方法为 THz 传感提供了一种新的方法。与传统的 TDS 传感相比，这种新方法不仅可以提供更多的传感信息，而且可以提高传感灵敏度。将系统设计为透射式和反射式，以适应不同传感样品和不同传感环境。此外，通过使用具有手性的微结构器件作为传感器，或利用手性 THz 波作为激发场，增强了样品的偏振响应，提高了传感灵敏度，实现了手性分子的传感鉴别。在给出的前期几项工作的实验结果表明：对于细胞传感，在干燥环境下其检测精确度达到  $3.0 \times 10^3$  cells/mL，而在液体环境下依然可达到  $1.19 \times 10^4$  cells/mL；对于氨基酸溶液传感，浓度传感精确度可达  $10^{-5}$  g/mL，同时可以对同种氨基酸的手性对映体进行鉴别；对于 DNA 检测，能够探测到 ssDNA 和 dsDNA 水溶液偏振光谱的最小浓度为  $0.016 \mu\text{mol/L}$ ，并且测量出经过修饰的 dsDNA 与金属超表面的结合过程。上述工作证明该方法适用于固体、液体以及活性生化样品的传感检测，可用于浓度检测、类型鉴别以及分子变性检测等。这种新方法有望成为一种非标记、实时、高灵敏度、广泛适用的综合型传感检测方法，在各个领域，尤其是生物医学方面具有重要的应用前景。进一步地，在现有 THz 偏振传感技术的基础上，通过新型人工微纳结构对光场进行调控，激发特殊矢量光场、光子自旋、角动量耦合等特殊光学效应，利用其与生化样品相互作用后携带的振幅、相位、偏振以及手性等多参量电磁信息，可以在时、空、频域内进行全方位信息采集和综合分析，从而实现更丰富的传感表征和更高的传感精确度。

### 参考文献：

- [1] ANDREA M. Terahertz dielectric sensitivity to biomolecular structure and function[J]. IEEE J Sel Top Quant, 2008, 14(1):180–190. doi:10.1109/JSTQE.2007.913424.
- [2] TOBIAS K, KOICHIRO T, KEITH N. Resonant and nonresonant control over matter and light by intense terahertz transients[J]. Nature Photonics, 2013, 7(9):680–690. doi:10.1038/NPHOTON.2013.184.

- [ 3 ] YANG X,ZHAO X,YANG K,et al. Biomedical applications of terahertz spectroscopy and imaging[J]. Trends Biotechnol, 2016,34(10):810–824. doi:10.1016/j.tibtech.2016.04.008.
- [ 4 ] YUKO U,RAKCHANOK R,ISAO T,et al. Quantitative measurements of amino acids by terahertz time-domain transmission spectroscopy[J]. Analytical Chemistry, 2006,78(15):5424–5428. doi:10.1021/ac060520y.
- [ 5 ] KUTTERUF M,BROWN C,IWAKI L,et al. Terahertz spectroscopy of short-chain polypeptides[J]. Chemical Physics Letters, 2003,375(3):337–343. doi:10.1016/S0009-2614(03)00856-X.
- [ 6 ] FISCHER B,WALTHER M,JEPSEN P. Far-infrared vibrational modes of DNA components studied by terahertz time-domain spectroscopy[J]. Physics in Medicine and Biology, 2002,47(21):3807–3814.
- [ 7 ] TANG Mingjie,HUANG Qing,WEI Dongshan,et al. Terahertz spectroscopy of oligonucleotides in aqueous solutions[J]. Journal of Biomedical Optics, 2015,20(9):095009. doi:10.1117/1.JBO.20.9.095009.
- [ 8 ] BROWN E,MENDOZA E,DEYING X,et al. Narrow THz spectral signatures through an RNA solution in nanofluidic channels[J]. IEEE Sensors Journal, 2010,10(3):755–759. doi:10.1109/JSEN.2009.2039522.
- [ 9 ] XIE Lijuan,YAO Yang,YING Yibin. The application of terahertz spectroscopy to protein detection: a review[J]. Applied Spectroscopy Reviews, 2013,49(6):448–461. doi:10.1080/05704928.2013.847845.
- [10] OLEKSANDR S,ROSTYSLAV D,ROBERT S. Sub-terahertz spectroscopy reveals that proteins influence the properties of water at greater distances than previously detected[J]. Journal of Chemical Physics, 2015,142(5):055101. doi:10.1063/1.4907271.
- [11] LIU Rui,HE Mingxia,SU Rongxin,et al. Insulin amyloid fibrillation studied by terahertz spectroscopy and other biophysical methods[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2010,391(1):862–867. doi:10.1016/j.bbrc.2009.11.153.
- [12] SHIRAGA K,SUZUKI T,KONDO N,et al. Hydration state inside HeLa cell monolayer investigated with terahertz spectroscopy[J]. Applied Physics Letters, 2015,106(25):253701. doi:10.1063/1.4922918.
- [13] LIU Lei,LI Tengfei,LIU Zixian,et al. Terahertz polarization sensing based on metasurface microsensor display anti-proliferation of tumor cells with aspirin[J]. Biomed Opt Express, 2020,11(5):2416–2430. doi:10.1364/BOE.392056.
- [14] HOU Dibo,LI Xian,CAI Jinhui,et al. Terahertz spectroscopic investigation of human gastric normal and tumor tissues[J]. Phys Med Biol, 2014,59(18):5423–5440.
- [15] YU B,ZENG F,YANG Y,et al. Torsional vibrational modes of tryptophan studied by terahertz time-domain spectroscopy[J]. Biophys J, 2004,86(3):1649–1654. doi:10.1016/S0006-3495(04)74233-2.
- [16] BOLIVAR H,BRUCHERSEIFER M,NAGEL M,et al. Label-free probing of genes by time-domain terahertz sensing[J]. Physics in Medicine and Biology, 2002,47(21):3815–3821.
- [17] LIU Haibo,PLOPPER G,EARLEY S,et al. Sensing minute changes in biological cell monolayers with THz differential time-domain spectroscopy[J]. Biosensors and Bioelectronics, 2007,22(6):1075–1080. doi:10.1016/j.bios.2006.02.021.
- [18] SMITH D,PENDRY J,WILTSHIRE M,et al. Metamaterials and negative refractive index[J]. Science, 2004,305(5685):788–792. doi:10.1126/science.1096796.
- [19] HENTSCHEL M,SCHÄFERLING M,DUAN Xiaoyang,et al. Chiral plasmonics[J]. Science Advance, 2017,3(5):e1602735. doi:10.1126/sciadv.1602735.
- [20] VALEV V,BAUMBERG J,SIBILIA C,et al. Chirality and chiroptical effects in plasmonic nanostructures:fundamentals, recent progress, and outlook[J]. Advanced Materials, 2013,25(18):2517–2534. doi:10.1002/adma.201205178.
- [21] CHEN Meng,FAN Fei,SHEN Si,et al. Terahertz ultrathin film thickness sensor below  $\lambda/90$  based on metamaterial[J]. Appl Opt, 2016,55(23):6471–6474. doi:10.1364/AO.55.006471.
- [22] ZHAO Xiang,LIN Zhongquan,WANG Yunxia,et al. Label-free self-referenced sensing of living cells by terahertz metamaterial-based reflection spectroscopy[J]. Biomed Opt Express, 2019,10(3):1196–1206. doi:10.1364/BOE.10.001196.
- [23] GANSEL J,THIEL M,RILL M,et al. Gold helix photonic metamaterial as broadband circular polarizer[J]. Science, 2009,325(5947):1513–1515. doi:10.1126/science.1177031.
- [24] LIU Na,LIU Hui,ZHU Shining,et al. Stereometamaterials[J]. Nature Photonics, 2009,3(3):157–162.
- [25] PLUM E,LIU X,FEDOTOV V. Metamaterials:optical activity without chirality[J]. Phys Rev Lett, 2009,102(11):113902. doi:10.1103/PhysRevLett.102.113902.
- [26] YESILKOY F,ARVELO E,JAHANI Y,et al. Ultrasensitive hyperspectral imaging and biodetection enabled by dielectric metasurfaces[J]. Nature Photonics, 2019,13(6):390–396.
- [27] SALIM A,LIM S. Complementary split-ring resonator-loaded microfluidic ethanol chemical sensor[J]. Sensors, 2016, 16(11):1802–1810. doi:10.3390/s16111802.

- [28] XU Wendao, XIE Lijuan, ZHU Jianfei, et al. Terahertz biosensing with a graphene–metamaterial heterostructure platform[J]. *Carbon*, 2018, 141(18):247–252. doi:10.1016/j.carbon.2018.09.050.
- [29] TANG Mingjie, XIA Liangping, WEI Dongshan, et al. Rapid and label–free metamaterial–based biosensor for fatty acid detection with terahertz time–domain spectroscopy[J]. *Spectrochim Acta A*, 2019, 228:117736. doi:10.1016/j.saa.2019.117736.
- [30] NOWAK Maciej Roman, ZDUNKE Rafal, PLINSKI Edward, et al. Recognition of Pharmacological Bi–Heterocyclic Compounds by Using Terahertz Time Domain Spectroscopy and Chemometrics[J]. *Sensors*, 2019, 19(15):3349. doi:10.3390/s19153349.
- [31] ZHOU Hong, YANG Cheng, HU Donglin, et al. Terahertz biosensing based on bi–layer metamaterial absorbers toward ultra–high sensitivity and simple fabrication[J]. *Appl Phys Lett*, 2019, 115(14):143507–143512. doi:10.1063/1.5111584.
- [32] YANG Jun, QI Limei, LI Bin, et al. A terahertz metamaterial sensor used for distinguishing glucose concentration[J]. *Results Phys*, 2021, 26(1):104332. doi:10.1016/j.rinp.2021.104332.
- [33] YANG Yuping, XU Dongqian, ZHANG Weili, et al. High–sensitivity and label–free identification of a transgenic genome using a terahertz metabiosensor[J]. *Opt Express*, 2018, 26(24):31589–31599. doi:10.1364/OE.26.031589.
- [34] YANG Ke, LI Jining, LAMY de la Chapelle, et al. A terahertz metamaterial biosensor for sensitive detection of microRNAs based on gold–nanoparticles and strand displacement amplification[J]. *Biosens Bioelectron*, 2020, 175:112874. doi:10.1016/j.bios.2020.112874.
- [35] ZHOU Ruiyun, WANG Chen, HUANG Yuxin, et al. Label–free terahertz microfluidic biosensor for sensitive DNA detection using graphene–metasurface hybrid structures[J]. *Biosens Bioelectron*, 2021, 188:113336. doi:10.1016/j.bios.2021.113336.
- [36] ZHANG Xinyu, YANG Sha, HUANG Guorong, et al. Streptavidin–functionalized terahertz metamaterials for attomolar exosomal microRNA assay in pancreatic cancer based on duplex–specific nuclease–triggered rolling circle amplification[J]. *Biosens Bioelectron*, 2021, 188:113314. doi:10.1016/j.bios.2021.113314.
- [37] GENG Zhaoxin, ZHANG Xiong, FAN Zhiyuan, et al. A route to terahertz metamaterial biosensor integrated with microfluidics for liver cancer biomarker testing in early stage[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):16378–16389.
- [38] CUI Ning, GUAN Min, XU Mengke, et al. Design and application of terahertz metamaterial sensor based on DSRs in clinical quantitative detection of carcinoembryonic antigen[J]. *Opt Express*, 2020, 28(11):16834–16844. doi:10.1364/OE.393397.
- [39] LI Dongxia, LIN Shangjun, HU Fangrong, et al. Metamaterial terahertz sensor for measuring thermal–induced denaturation temperature of insulin[J]. *IEEE Sensors Journal*, 2020, 20(4):1821–1828. doi:10.1109/JSEN.2019.2949617.
- [40] ZHOU Jie, ZHAO Xiang, HUANG Guorong, et al. Molecule–specific terahertz biosensors based on an aptamer hydrogel–functionalized metamaterial for sensitive assays in aqueous environments[J]. *ACS Sensors*, 2021, 6(5):1884–1890. doi:10.1021/acssensors.1c00174.
- [41] WANG Gangqi, ZHU Fengjie, LANG Tingting, et al. All–metal terahertz metamaterial biosensor for protein detection[J]. *Nanoscale Res Lett*, 2021, 16(1):109–119. doi:10.21203/rs.3.rs-358182/v1.
- [42] AHMADIVAND Arash, GERISLIOGLU Burak, RAMEZANI Zeinab, et al. Functionalized terahertz plasmonic metasensors: Femtomolar–level detection of SARS–CoV–2 spike proteins[J]. *Biosens Bioelectron*, 2021, 177:112971. doi:10.1016/j.bios.2021.112971.
- [43] YANG Maosheng, LIANG Lanju, ZHANG Zhang, et al. Electromagnetically induced transparency–like metamaterials for detection of lung cancer cells[J]. *Opt Express*, 2019, 27(14):19520–19530. doi:10.1364/OE.27.019520.
- [44] YANG Ke, YANG Xiang, ZHAO Xiang, et al. THz spectroscopy for rapid and label–free cell viability assay in microfluidic chip based on optical clearing agent[J]. *Anal Chem*, 2019, 91(1):785–791. doi:10.1021/acs.analchem.8b03665.
- [45] BAI Zhongyang, LIU Yongshan, KONG Ruru, et al. Near–field terahertz sensing of *Hela* cells and *Pseudomonas* based on monolithic integrated metamaterials with spintronic terahertz emitter[J]. *ACS Appl Mater Inter*, 2020, 12(32):35895–35902. doi:10.1021/acsaami.0c08543.
- [46] ZHANG Zhang, YANG Maosheng, YAN Xin, et al. The antibody–free recognition of cancer cells using plasmonic biosensor platforms with the anisotropic resonant metasurfaces[J]. *ACS Appl Mater Inter*, 2020, 12(10):11388–11396. doi:10.1021/acsaami.0c00095.
- [47] LEE DongKyu, KANG JiHun, KWON Junghoon, et al. Nano metamaterials for ultrasensitive Terahertz biosensing[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):8146–8152.
- [48] YANG Xiang, SHI Jia, WANG Yuye, et al. Label–free bacterial colony detection and viability assessment by continuous–wave terahertz transmission imaging[J]. *J Biophotonics*, 2018, 11(8):e201700386. doi:10.1002/jbio.201700386.

- [49] LEE SangHun, SHIN Seulgi, ROH Yeeun, et al. Label-free brain tissue imaging using large-area terahertz metamaterials[J]. *Biosens Bioelectron*, 2020, 170:112663. doi:10.1016/j.bios.2020.112663.
- [50] 马品, 杨玉平, 范丽洁, 等. 肝脏和肺组织的太赫兹光谱成像[J]. *太赫兹科学与电子信息学报*, 2016, 14(6):838-842. (MA Pin, YANG Yuping, FAN Lijie, et al. Terahertz spectrum and imaging of liver and lung tissues[J]. 2016, 14(6):838-842.) doi:10.11805/TKYDA201606.0838.
- [51] ZHANG Ziyang, YANG Guang, FAN Fei, et al. Terahertz circular dichroism sensing of living cancer cells based on microstructure sensor[J]. *Anal Chim Acta*, 2021, 1180(1):338871. doi:10.1016/j.aca.2021.338871.
- [52] ZHANG Ziyang, ZHONG Changzhi, FAN Fei, et al. Terahertz polarization and chirality sensing for amino acid solution based on chiral metasurface sensor[J]. *Sensor Actuat B-Chem*, 2021, 330(1):129315. doi:10.1016/j.snb.2020.129315.
- [53] 郁道银, 谈恒英. 工程光学[M]. 北京:机械工业出版社, 2005. (YU Daoyin, TAN Hengying. *Engineering optics*[M]. Beijing: Machinery Industry Press, 2005.)
- [54] TRACEY Simon, ANN-SOFI Duberg, SOO Aleman, et al. Association of aspirin with Hepatocellular carcinoma and liver-related mortality[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382:1018-1028. doi:10.1056/NEJMoa1912035.
- [55] EVAN Lien, MATTHEW Vander Heiden. A framework for examining how diet impacts tumour metabolism[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2019, 19(11):651-661.
- [56] HAN Yuanyuan, YI Gua, ZHANG Alex Ce, et al. Review: imaging technologies for flow cytometry[J]. *Lab on a Chip*, 2016, 16(24):4639-4647. doi:10.1039/C6LC01063F.
- [57] HYUNA Sung, JACQUES Ferlay, REBECCA Siegel, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA: A Cancer J Clin*, 2020, 71:209-249. doi:10.3322/caac.21660.

#### 作者简介:

张子扬(1993-), 男, 太原市人, 在读博士研究生, 主要研究方向为太赫兹传感检测. email: nk\_zhangzy@163.com.

常胜江(1965-), 男, 内蒙古自治区赤峰市人, 博士, 教授, 博士生导师, 主要研究方向为亚波长人工结构的太赫兹功能器件及应用. email: sjchang@nankai.edu.cn.

范飞(1986-), 男, 四川省宜宾市人, 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要研究方向为太赫兹光子器件与新颖电磁材料. email: fanfei@nankai.edu.cn.